主要評価項目報告書

作成日: 2024年 1月 22日

JCOG1409:「臨床病期Ⅰ/Ⅱ/Ⅲ食道癌(T4を除く)に対する胸腔鏡下手術と開胸手術のランダム化比較第Ⅲ相試験」

研究代表者(研究代表医師) 氏名 北川 雄光 所属 慶應義塾大学医学部外科学

研究事務局 氏名 竹内 裕也 所属 浜松医科大学医学部 外科学第二講座(消化器・血管外科学分野)

グループ代表者 氏名 竹内 裕也 所属 浜松医科大学医学部 外科学第二講座(消化器・血管外科学分野)

1. 臨床研究の名称等

研究名称	臨床病期Ⅰ/Ⅱ/Ⅲ食道癌(T4を除く)に対する胸腔鏡下手術と開胸手術のランダム化比較第Ⅲ相試

試験概要	**目的** 臨床病期 Ⅰ/Ⅱ/Ⅲ(T4 を除く)期胸部食道癌患者を対象に、標準治療である開胸食道切除術に対して、試験治療である胸腔鏡下食道切除術が全生存期間で劣っていないことを第Ⅲ相試験にて検証する。 **対象** 1) 食道原発巣の内視鏡生検にて、組織学的に扁平上皮癌、腺扁平上皮癌、類基底細胞癌のいずれかと診断されている(副病変の生検は必須としないが、生検を行った場合には扁平上皮癌か腺扁平上皮癌、類基底細胞癌のいずれかであること)。 2) 食道病変(原発巣、食道壁内転移、上皮内伸展)が胸部食道内(UICC-TNM 第 7 版)に存在する。 ただし、病変の中心が食道胃接合部(内視鏡で確認される柵状血管の下端もしくは胃粘膜襞の上縁)から口側 2 cm のラインよりも肛門側に存在する場合は不適格とする。 3) 食道病変は単発、多発を問わない。頸部食道の副病変は内視鏡的治療(EMR/ESD)の適応であれば、存在していても適格とする。 4) UICC-TNM 第 7 版にて臨床病期 Ⅰ期、Ⅱ期または T4 を除くⅢ期である。ただし、術前化学療法(4.1.7)参照)を行った場合には、以下の①、②の両方を満たす。 ① 化学療法前の臨床病期が ⅠB 期、Ⅱ期または T4 を除くⅢ期である。 ② 化学療法後、T4 や遠隔転移を認めない。 5) 登録日の年齢が 20 歳以上、80 歳以下である。 6) Performance status(PS)は ECOG の規準で 0 または 1 である。 7) 食道癌に対する治療歴がない。ただし、以下の治療歴はあっても適格とする。 ① 原発巣に対して内視鏡的治療(EMR/ESD)を行ったが治癒切除(pT1a-LPM 以浅でかつ切除断端陰性)とならなかった。 ② 術前化学療法(CF 療法:JCOG9907 レジメン:2 コース以下※)が施行された(3.7.参照)臨床病期 ⅠB 期、Ⅱ期または T4 を除くⅢ期。 ※ 1 コースあるいは 2 コース目途中での中止例は適格だが、他のレジメンの術前化学療法(JCOG1109 レジメン以外)や術前化学放射線療法、JCOG9907 レジメンを 3 コース以上実施した場合は不適格。JCOG1109 試験との複数試験登録も不可。 ③ 術前化学療法(DCF 療法:JCOG1109 レジメン:3 コース以下※)が施行された 75 歳以下の臨床病期 ⅠB 期、Ⅱ期または T4 を除くⅢ期。 ※ 1 コースから 3 コース目途中までの中止例は適格だが、他のレジメンの術前化学療法(JCOG9907 レジメン以外)や術前化学放射線療法、JCOG1109 レジメンを 4 コース以上実施した場合は不適格。 ④ 異時性多発癌に対して、過去に内視鏡的治療(EMR/ESD)で治癒切除が得られている。

8) 他のがん種に対する化学療法、放射線療法の既往がない。他のがん種に対する術後補助療法としての内分泌療法の既往は、期間を問わず治療終了から 1 年以上経過していれば、あっても適格とする。
9) 右側の開胸手術(胸腔鏡手術を含む)の既往がない。また肺葉切除以上の左肺切除の既往がない。
10) 登録前 91 日以内の最新の呼吸機能検査で、FEV1.0(1 秒量)の実測値が 1 L を超える(登録日の 13 週間前の同一曜日は可)。
11) 登録前 14 日以内の最新の検査値(登録日の 2 週間前の同一曜日は可)が、以下のすべてを満たす。
① 白血球数≧3,000/mm^3
② 血小板数≧$10\times10^4/mm^3$
③ ヘモグロビン≧10.0 g/dL(登録に用いた検査の採血日前 14 日以内に輸血を行っていないこと)
④ 総ビリルビン≦1.5 mg/dL
⑤ AST≦100 U/L
⑥ ALT≦100 U/L
⑦ 血清クレアチニン≦1.5 mg/dL
⑧ SpO2≧95%
12) 開胸手術(もしくは胸腔鏡下手術)および開腹手術(もしくは腹腔鏡下手術)による食道癌根治手術(R0)が可能と判断される。
13) 試験参加について患者本人から文書で同意が得られている。

治療

術前に術式についてのランダム割付の上、A 群:開胸食道切除あるいは B 群:胸腔鏡下食道切除を行う。

A 群:開胸食道切除

胸部:左側臥位での右開胸手術
腹部:開腹手術または腹腔鏡下手術
2 群(D2)以上のリンパ節郭清を行う

B 群:胸腔鏡下食道切除

胸部:左側臥位または腹臥位での胸腔鏡下手術
腹部:開腹手術または腹腔鏡下手術
2 群(D2)以上のリンパ節郭清を行う

エンドポイント

primary endpoint:全生存期間
secondary endpoints:無再発生存期間、根治切除割合、周術期合併症発生割合、再手術割合、術後晩期合併症発生割合、術後呼吸機能低下割合、QOL スコア(EORTC QLQ-C30)、開胸移行割合(B 群のみ)

予定登録数と研究期間

予定登録数:300 人(A 群 150 例、B 群 150 例)、登録期間:8 年、追跡期間:登録終了後 5 年(主たる解析は登録終了 3 年後)

2. 臨床研究結果の要約

主要評価項目及び副次評価項目のデータ解析及び結果	本試験では、標準治療群であるA群(開胸食道切除術)に対し、試験治療群であるB群(胸腔鏡下食道切除術)が、primary endpointである全生存期間において劣っていないこと(非劣性)を検証した。A群、B群の3年生存割合をそれぞれ75%、76%と仮定し、3年生存割合における非劣性マージンを9%(ハザード比における非劣性マージン1.44)とした。結果として、登録終了後の第2回目の中間解析において3年生存割合はA群:70.9%、B群:82.0%であり、多重性の調整を行った上でハザード比:0.64;98.8%CI:0.34-1.21となり、信頼区間上限が非劣性マージン:1.44を下回ったためB群のA群に対する全生存期間における非劣性が証明された。Secondary endpointsとして、B群はA群に比べて手術時間は長いが出血量は少なく、術後肺炎は少ない傾向が見られた。また、B群で術後在院日数の短縮と良好な無再発生存期間を認めた。術後3か月時点での呼吸機能検査ではA群に比べてB群は術後呼吸機能低下割合が低かった。
Outcome measures	In this clinical trial, the experimental treatment arm B (thoracoscopic esophagectomy) was compared against the standard treatment arm A (open esophagectomy) to confirm the non-inferiority of thoracoscopic esophagectomy to open esophagectomy in terms of overall survival (OS) for patients with thoracic esophageal cancer. Assuming a 3-year OS of 75% for arm A and 76% for arm B, the non-inferiority margin for the 3-year OS was set at 9% (non-inferiority margin of 1.44 in terms of hazard ratio). The results of the second interim analysis after completion of patient accrual showed a 3-year OS of 70.9% for arm A and 82.0% for arm B. After adjusting for multiplicity, the hazard ratio was 0.64 with a 98.8% confidence interval of 0.34-1.21. Since the upper limit of the confidence interval did not exceed the non-inferiority margin of 1.44, non-inferiority of arm B to arm A was demonstrated. As secondary endpoints, arm B showed a longer operation time compared to arm A, but exhibited less blood loss, and a tendency towards fewer postoperative pneumonia. Additionally, arm B demonstrated a reduction in length of hospital stay after surgery and a favorable relapse-free survival. Respiratory dysfunction proportion at 3 months after surgery was lower in arm B than in arm A.
簡潔な要約	本試験は胸部食道癌に対する胸腔鏡下手術と開胸手術を全生存期間で比較する第Ⅲ相試験として2015年5月より開始された。全国31施設より300名の登録があり、2022年6月に登録が完了した。2023年6月に施行された第2回中間解析により、多重性の調整を行った上での胸腔鏡下手術のprimary endpointである全生存期間における非劣性が証明され、JCOG効果・安全性評価委員会より試験中止、早期公表の勧告がなされた。また、secondary endpointsとして、胸腔鏡下手術群で良好な術後短期成績とともに無再発生存期間の延長傾向、術後呼吸機能低下の軽減が示された。結論として胸腔鏡下食道切除術は、臨床病期Ⅰ/Ⅱ/Ⅲ(T4を除く)期胸部食道癌に対する標準治療となることが示された。
Brief summary	JCOG1409 confirmed the non-inferiority of thoracoscopic esophagectomy to open esophagectomy in terms of overall survival after adjusting for multiplicity. It also demonstrated acceptable short-term outcomes, better relapse-free survival, and less postoperative respiratory dysfunction with thoracoscopic esophagectomy. Thoracoscopic esophagectomy was shown to be a standard treatment for patients with clinical stage I-Ⅲ thoracic esophageal cancer.